Aus der Abteilung Neuropsychologie
mit Neurologischer Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. K. Mayer
der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen

NEUROLOGISCHE SYMPTOME BEI ALKOHOLKRANKEN MIT EINEM VITAMIN-B-1-, B-2- UND B-6-MANGEL

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

HEINZ FRIEDRICH HOHNER

aus Krumbach

1981

Aus der Abteilung Neuropsychologie
mit Neurologischer Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. K. Mayer
der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen

NEUROLOGISCHE SYMPTOME BEI ALKOHOLKRANKEN MIT EINEM VITAMIN-B-1-, B-2- UND B-6-MANGEL

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

HEINZ FRIEDRICH HOHNER

aus Krumbach

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. G. Rassner

Berichterstatter: Professor Dr. H. D. Langohr

(Professor Dr. Dr. K. Mayer)

---

gedruckt bei Fa. H.- J. KÖhler , Reprografischer Betrieb, Tübingen

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Methodik	2
2.1	Erythrocyten-Transketolase-Bestimmung und Aktivierungstest zum Nachweis eines Thiaminmangels	2
2.2	Erythrocyten-Glutathion-Reduktase-Bestimmung und Aktivierungstest zum Nachweis eines Riboflavin-Mangels	3
2.3	Erythrocyten-Glutamat-Transaminase-Bestimmung und Aktivierungstest zum Nachweis eines Pyridoxin-Mangels	3
3.	Ergebnisse	5
4.	Fallbeschreibungen	12
5.	Diskussion	14
6.	Zusammenfassung	18
7.	Literaturverzeichnis	20

Neurologische Symptome bei Alkoholkranken mit einem Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangel

Einleitung:

Die fortgesetzte Einnahme übermässiger Alkoholmengen über lange Zeit hat eine direkte toxische Wirkung auf die Nervenzellen. Diese toxische Wirkung wird durch die vielfältigen Ernährungsstörungen kompliziert, welche entweder durch Malnutrition oder durch Malabsorption bedingt sind. Der Trinker bezieht den grössten Teil seines Kalorienbedarfs aus dem Alkohol und vernachlässigt infolgedessen wichtige Bestandteile der Ernährung, unter anderem Vitamine.

Unter Berücksichtigung der Bedeutung von Vitamin-Mangel-Zuständen für die Entwicklung schwerer neurologischer Komplikationen bei chronischem Alkoholismus haben wir Vitamin-B-1-, B-2- und B-6-Bestimmungen durchgeführt. Zum Nachweis eines Vitamin-B-1-, B-2- und B-6-Mangels im Erythrocyten verwendeten wir enzymatische Testverfahren, die auch im Routinelabor durchführbar sind. Es wurden U.V-Methoden zur Bestimmung der Erythrocytentransketolase, der Glutathionreduktase und der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-Aktivität vor und nach Aktivierung mit ihren entsprechenden Coenzymkomponenten - Thiaminpyrophosphat, Flavinadenindinucleotid und Pyridoxal-5-Phosphat - angewandt. Ferner sollte versucht werden, eine Beziehung zwischen einem Vitamin-B-1-, B-2- und B-6-Mangel und neurologischen Ausfallserscheinungen bei Alkoholikern herzustellen.

Methodik:

Herstellung des Hämolysates:

8 ml EDTA-Blut werden dreimal mit 0,9%iger NaCl-Lösung im Verhältnis 1 : 6 gewaschen. Die Suspension wird jeweils 10 bis 15 Minuten bei etwa 500 g zentrifugiert. Der Oberstand wird verworfen. Wenn die Bestimmung nicht sofort durchgeführt werden kann, werden 8 ml EDTA-Blut mit 2 ml ACD-Stabilisationsflüssigkeit (7,3 g wasserfreie Zitronensäure, 22,0 g Natriumcitrat-Dihydrat, 24,5 g D-Glucose-Monohydrat, ad 1,0 dest. Wasser (7)) vermischt. In dieser Lösung kann die Probe bei 4 ° C etwa eine Woche lang aufbewahrt werden. Die Hämolyse erfolgt nach der Methode von Löhr und Waller (17): 2,0 ml Erythrocyten-Suspension, 2,0 ml destilliertes Wasser, 1,4 ml Triäthanolamin-Puffer, 0,6 ml Digitonin-Lösung. Nach 15-minütigem Stehen bei 4 ° C im Kühlschrank werden die nichtlöslichen Bestandteile abzentrifugiert (15 Minuten bei 1000 g). Danach wird von jeder Probe der Hb-Gehalt bestimmt. Er wird für die Vitamin-B-1-Bestimmung auf 50 g/l und für die Vitamin-B-2- und B-6-Bestimmung jeweils auf 10 g/l eingestellt. Die Enzymaktivitäten wurden mit einem registrierenden Spektrallinien-Photometer bei 334 nm und 37 ° C gemessen.

Die Erythrocyten-Transketolase-Bestimmung und der Aktivierungstest zum Nachweis eines Thiaminmangels erfolgten mit der von Bayoumi et al (2) modifizierten NADH-abhängigen Methode nach Smeets et al (25). Der Anstieg der Enzymaktivität nach Zugabe von Vitamin B-1 in vitro ist ein direktes Mass für den vorliegenden Vitamin-B-1-Mangel und wird als Aktivierungskoeffizient angegeben:

$$\text{Aktivierungskoeffizient} = \frac{\text{ETK-Aktivität mit TPP}}{\text{ETK-Aktivität ohne TPP}}$$

Bewertung:

Als Kontrollkollektiv dienten 26 gesunde und normal ernährte Personen im Alter zwischen 23 und 74 Jahren. Bei den nachfolgend untersuchten Patienten mit neurologischen Symptomen wurde ein mässiger

B-1-Mangel bei einem Aktivierungskoeffizienten zwischen 1,17 (mittlerer AK + 2 s) und 1,23 (mittlerer AK + 3 s) und ein hoher Mangel oberhalb von 1,23 angenommen.

Der Nachweis eines Riboflavin-Mangels erfolgte mit der von Bayoumi et al (2) angegebenen Erythrocyten-Glutathionreductase-Bestimmung. Ein mässiger Vitamin-B-2-Mangel wurde bei einem Aktivierungskoeffizienten zwischen 1,52 (mittlerer AK + 2 s des Kontrollkollektivs) und 1,75 (mittlerer AK + 3 s des Kontrollkollektivs) angenommen. Ein hoher Mangel an Vitamin B-2 lag nach unserer Definition oberhalb von 1,75 vor.

Erythrocyten-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-Bestimmung und Aktivierungstest zum Nachweis eines Pyridoxin-Mangels:

Die Aktivität der EGOT wurde mit Hilfe einer modifizierten Methode nach Reinken et al (21) bestimmt.

Prinzip:

$$\alpha\text{-Ketoglutarat} + \text{L-Aspartat} \xrightleftharpoons{\text{EGOT (PALP)}} \text{L-Glutamat} + \text{Oxalacetat}$$

$$\text{Oxalacetat} + NADH_2 \xrightleftharpoons{\text{MDH}} \text{L-Malat} + NAD$$

Wie die Gleichung zeigt wird das aus L-Aspartat und α-Ketoglutarat gebildete Oxalacetat durch Malatdehydrogenase (MDH) reduziert in Gegenwart von $NADH_2$. Die Geschwindigkeit der Abnahme der $NADH_2$-Extinktion bei 334 nm ist ein Mass für die GOT-Aktivität. Coenzym der Transaminasen ist Pyridoxal-5-Phosphat oder Vitamin B 6 .

Reagenzien:

1. Monotest GOT opt., Aspartat-Aminotransferase EC 2.6.1.1. UV-Test (Boehringer, Mannheim),
2. Pyridoxal-5-Phosphat (Fluka AG), 90 µg.

Testansatz:

	EGOT	EGOT mit PALP
Hämolysat	1,0 ml	1,0 ml
Aqua dest.	0,02 ml	------
Pyridoxal-5-Phosphat	-------	0,02 ml

30 Minuten bei 37 ° inkubieren.

Danach wird die GOT-Aktivität im Hämolysat mit Monotest GOT opt. (Boehringer, Mannheim) bei 334 nm über 15 Minuten gemessen.

Berechnung der GOT-Aktivität mit oder ohne PALP-Zugabe:

$$EGOT = \frac{A}{15} \times \frac{1000}{6} \times 7{,}14 \times 20 \times \frac{1}{Hb(g/l)} \quad (U/gHb)$$

$$\text{Aktivierungskoeffizient (AK)} = \frac{\text{EGOT mit PALP}}{\text{EGOT ohne PALP}}$$

Bewertung:

Ein mässiger Vitamin-B-6-Mangel wurde bei einem Aktivierungskoeffizienten zwischen 1,69 (mittlerer AK + 2 s des Kontrollkollektivs) und 1,84 (mittlerer AK + 3 s des Kontrollkollektivs), ein hoher Mangel oberhalb von 1,84 angenommen.

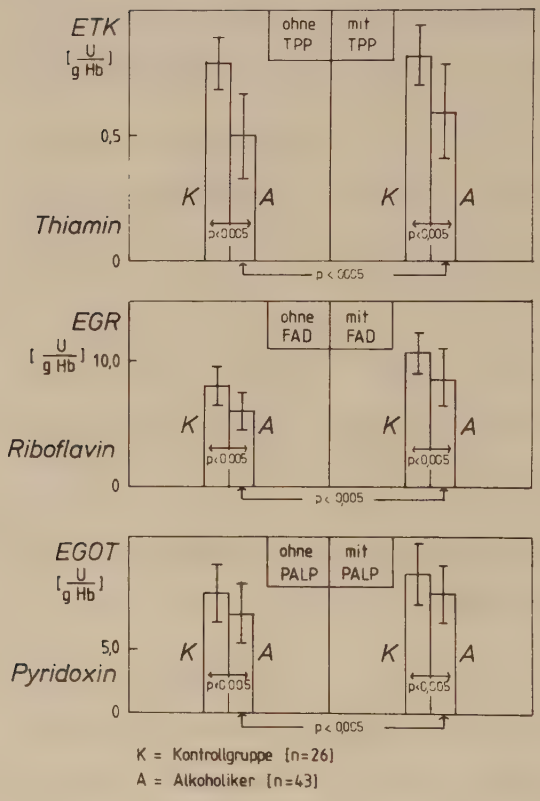
Abkürzungen:

AK:	Aktivierungskoeffizient
EGOT:	Erythrocyten-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
ETK:	Erythrocyten-Transketolase
MDH:	Malat-Dehydrogenase
PALP:	Pyridoxal-5-Phosphat, Vitamin B 6
TPP:	Thiaminpyrophosphat, Vitamin B 1

Ergebnisse:

Die Abbildung 1 zeigt die Anwendung der enzymatischen Testverfahren zum Nachweis eines Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangels bei 43 Patienten mit chronischem Alkoholabusus im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv von 26 gesunden und normal ernährten Personen entsprechender Altersverteilung. Es ist ersichtlich, dass sich in der Gruppe der alkoholkranken Patienten signifikant erniedrigte Aktivitäten der Erythrocyten-Transketolase (ETK) als Hinweis auf einen Thiaminmangel, der Erythrocyten-Glutathion-Reductase (EGR) als Hinweis auf einen Riboflavinmangel und der Erythrocyten-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (EGOT) als Hinweis für einen Pyridoxinmangel fanden. Nach Zugabe von Thiaminpyrophosphat (Vitamin B 2), Flavinadenindinucleotid (Vitamin B 2) und Pyridoxalphosphat (Vitamin B 6) in vitro stiegen die entsprechenden Enzymaktivitäten der Alkoholikergruppe signifikant an. Im Vergleich zum Kontrollkollektiv waren aber die Mittelwerte der Alkoholikergruppe auch nach Zugabe aller drei Vitamin in vitro nach wie vor signifikant niedriger.

Die Tabelle 1 zeigt die Hauptdiagnosen, die bei den 43 Alkoholkranken mit einem gleichzeitig bestehenden mässigen bis hohen Vitamin-B-1-, B-2- und B-6-Mangel gestellt wurden. Von 43 Patienten hatten 34 einen mässigen bis hohen Thiaminmangel, 22 einen mässigen bis hohen Riboflavinmangel und 11 einen mässigen Pyridoxinmangel. Es fiel auf, dass bei keinem der Patienten ein hoher Pyridoxinmangel festgestellt wurde, während von 34 Patienten mit einem Thiaminmangel, 17, d.h. 50 % ein hohes Mangelrisiko zeigten und von 22 Patienten mit einem hohen Riboflavinmangel immerhin 18, d.h. 82 % ein hohes Mangelrisiko hatten. Abb. 2 zeigt die Häufigkeit der bei den 43 Alkoholikern gestellten Diagnosen.



K = Kontrollgruppe (n=26)
A = Alkoholiker (n=43)

Abb. 1: Erythrocyten-Transketolase-, -Glutathionreduktase- und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-Aktivität bei 43 Alkoholikern im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv von 26 gesunden Personen vor und nach Vitamin-Zugabe (TPP, FAD, PALP). Mittelwerte und Standardabweichungen, t-Test für unpaare und gepaarte Daten.

Diagnosen bei chronischem Alkohol-abusus	Zahl der Patienten	mäßiger bis hoher Mangel an Thiamin	Riboflavin	Pyridoxin
Polyneuropathie	17	11	10	6
cerebralorgan. Anfall	9	7	4	
Delirium tremens	8	7	6	1
Wernicke-Korsakow-S.	3	3		2
Kleinhirnatrophie	3	3		
akute Alkoholintoxik.	2	2	2	1
Myelopathie	1	1		1
	43	34	22	11

Abb. 2: Hauptdiagnosen bei 43 Alkoholkranken mit Vitamin-B-1-, B-2- und B-6-Mangel

Am häufigsten wurde die Hauptdiagnose Polyneuropathie gestellt. Der Häufigkeit nach folgten dann cerebral-organische Anfälle, Delirium tremens, Wernicke-Korsakow-Syndrom, Kleinhirnatrophie und akute Alkoholintoxikation. Einmal fand sich eine Myelopathie mit spastischer Paraparese, bei der eine andere Rückenmarkserkrankung ausgeschlossen worden war. Bei diesem Patienten war ein massiver Alkoholabusus bekannt und die Thiaminbestimmung zeigte ein hohes Mangelrisiko. In der Tabelle 2 sind die 43 Alkoholkranken mit einem Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangel nicht nach der Häufigkeit der gestellten Diagnosen, sondern nach der Häufigkeit der festgestellten neurologischen Symptome geordnet. Die Patienten mit einem Vitamin-B-1-, B-2- und B-6-Mangel werden mit einer Gruppe von 26 Alkoholkranken ohne einen Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangel verglichen. Dabei wurden nur Kleinhirn- oder Hirnstammsymptome und die Zeichen einer Polyneuropathie berücksichtigt. Kleinhirn- und/oder Hirnstammsymptome waren nachweisbar als beinbetonte Ataxie, Optokinetikminderung, gestörte Pendelblickfolge, mangelhafte Fixationsuppression und pathologischer Nystagmus. Eine Polyneuropathie wurde angenommen bei abgeschwächten oder fehlenden Achillessehnenreflexen, Störungen der Tiefensensibilität, insbesondere des Vibrationsempfindens, sowie Oberflächensensibilitätsstörungen und motorischen Ausfällen. Nur in zwei Fällen lagen schwere distal- oder bein-betonte Muskelatrophien und Paresen vor.

Es ist zu erkennen, dass in der Gruppe mit einem Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangel am häufigsten sowohl Kleinhirn- und/oder Hirnstammsymptome als auch die Zeichen einer Polyneuropathie vorkamen (74 %).

ALKOHOLKRANKE

	KEINE KLEINHIRN-UND/ODER HIRNSTAMMSYMPTOME KEINE POLYNEUROPATHIE	KLEINHIRN-UND/ODER HIRNSTAMMSYMPTOME KEINE POLYNEUROPATHIE	KEINE KLEINHIRN-UND/ODER HIRNSTAMMSYMPTOME ABER POLYNEUROPATHIE	KLEINHIRN-UND/ODER HIRNSTAMMSYMPTOME UND POLYNEUROPATHIE	GESAMT
VITAMIN-B_1-,B_2- ODER B_6-MANGEL	2	3	6	32	43
KEIN VITAMIN B_1-, B_2-ODER B_6-MANGEL	6	0	15	5	26

CHI-QUADRAT = 25,95 7,815 = $CHI\text{-}QUADRAT_{3;\ 0,05}$

Tab. 2: Alkoholkranke mit und ohne Vitamin-B-Mangel, geordnet nach der Häufigkeit der neurologischen Symptome .

An zweiter Stelle der Häufigkeit kamen Patienten, die nur die Zeichen einer Polyneuropathie aufwiesen und an dritter Stelle fanden sich Patienten, bei denen sich nur Kleinhirn- und/oder Hirnstammsymptome fanden. Nur zwei von 43 Patienten mit einem Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangel hatten keine neurologischen Ausfälle.
Alkoholkranke ohne einen Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangel zeigten eine signifikant verschiedene Verteilung (Chi-Quadrat-Test) der bei ihnen vorkommenden Symptome. Am häufigsten waren in dieser Gruppe Polyneuropathien(58 %). 6 Patienten hatten keine neurologischen Ausfälle und 5 Patienten zeigten sowohl cerebelläre Symptome als auch die Zeichen einer Polyneuropathie.
Die Abbildung 3 zeigt die absoluten und prozentualen Häufigkeiten von Polyneuropathien und Zeichen einer cerebellären Läsion bei Alkoholikern. Polyneuropathien und cerebelläre und/oder Hirnstammsymptome wurden getrennt aufgezeichnet. Alkoholiker mit einem Mangel an Vitamin B 1, B 2 oder B 6 wurden mit Alkoholikern ohne Mangel verglichen. Alkoholiker mit und Alkoholiker ohne Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangel zeigten in Bezug auf die Polyneuropathie annähernd dieselbe Häufigkeit. Dagegen kamen die Zeichen einer cerebellären und/oder Hirnstammläsion bei Alkoholikern ohne einen Mangel viel seltener vor (19 %) als bei Alkoholikern mit einem Mangel (81 %).

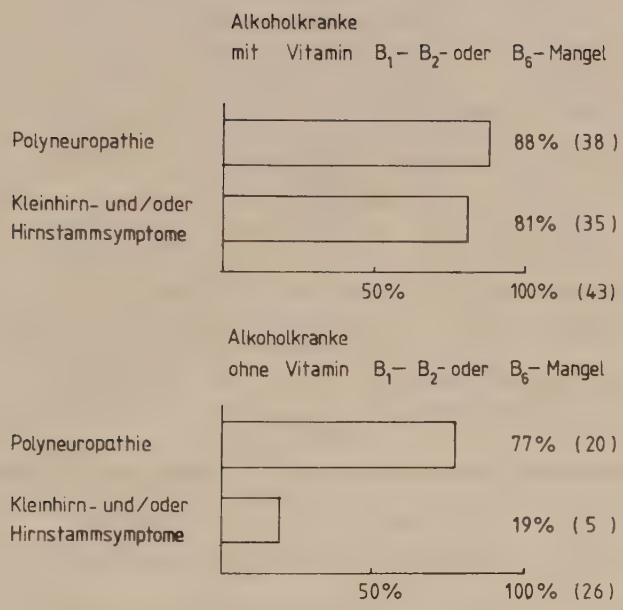


Abb. 2: Die beiden häufigsten Symptome Polyneuropathie und Kleinhirn- und/oder Hirnstammsymptome bei Alkoholkranken mit und ohne Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangel

Fallbeschreibungen:

Fall 1: Ein 41-jähriger Patient mit chronischem Alkoholabusus seit über 2o Jahren litt an einem mässigen Vitamin-B-1-Mangel. Neurologischer Befund: Leichter horizontaler Blickrichtungsnystagmus beidseits, ansonsten keine Hirnnervenausfälle. Lebhafte Muskeleigenreflexe an den Armen, fehlende Achillessehnenreflexe, allgemeine Verschmächtigung der Muskulatur, keine Paresen. Hypästhesie und Hypalgesie der Fingerspitzen und Füsse, sockenförmig bis über die Knöchel, Pallanästhesie der Zehen, das Vibrationsempfinden an der Tibiakante beidseits war auf 2/8 herabgesetzt. Feinschlägiger Tremor der Hände, Stand- und Gangataxie bei Augenschluss und typischer 3/Sekunden-Tremor. Elektromyographischer Befund: Starker Ausfall motorischer Einheiten im Musculus tibialis anterior bei distal-betonter neurogener Schädigung mit stark verlangsamter Nervenleitgeschwindigkeit. Bewertung: Gemischt axonale und demyelinisierende Polyneuropathie. Computertomographie des Schädels: Geringe supratentorielle Atrophie bei mässiger cerebellarer und deutlicher Atrophie im Ober- und Unterwurmbereich. Bewertung: Beginnende Kleinhirnrindenatrophie. Therapie: Unter Vitamin-B-Substitution während der stationären Behandlung zeigte sich nach vier Wochen eine leichte Besserung der Polyneuropathie und Gangataxie.

Fall 2: Bei einem 51-jährigen Patienten, bei dem seit Jahren ein chronischer Alkoholabusus bestand, fand sich ein hoher Vitamin-B-2-Mangel. Der neurologische Befund zeigte einen horizontalen Blickrichtungsnystagmus, eine saccadierte Pendelblickfolge, die Achillessehnenreflexe waren beidseits abgeschwächt. Es fand sich eine allgemeine Atrophie der Skelettmuskulatur ohne umschriebene Atrophien oder Paresen. Bei der Koordinationsprüfung fand sich eine Ataxie im Finger-Nasen-Versuch und im Knie-Hacken-Versuch sowie ein ungerichtetes Schwanken im Romberg'schen Versuch. Keine Pyramidenbahnzeichen.
Das Vibrationsempfinden an den Zehengrundgelenken war auf 3/8 beidseits herabgesetzt.
Diagnose; Distal-betonte Polyneuropathie und Hepatopathie bei chronischem Alkoholabusus.

Diskussion:

Bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus wurden zum Nachweis eines Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangels ein NADH-abhängiger Transketolase-Aktivierungstest, ein NADPH-abhängiger Glutathion-reductase-Aktivierungstest und ein NADH-abhängiger Glutamat-Oxal-acetat-Transaminase-Aktivierungstest durchgeführt (2,7, 11,12, 13, 21, 22, 25, 27). Mit Hilfe dieser enzymatischen Untersuchungs-verfahren kann der Vitaminmangel direkt in der Zelle, d.h. im Erythrocyten,gemessen werden. Da die B-Vitamine als Koenzymkomponenten bei zahlreichen Enzymreaktionen teilnehmen, kommt es bei einem Vitamin-mangel zu einer ungenügenden Sättigung der spezifischen Koenzym-apoenzymsysteme. Diese ungenügende Sättigung und somit der Vitamin-mangel lassen sich als verminderte Enzymaktivität nachweisen. Der Anstieg dieser Enzymaktivität nach Zugabe des Vitamins in vitro ist ein direktes Mass für den vorliegenden Vitamin-B-Mangel.

Zum Nachweis eines Vitamin-B-1- und B-2-Mangels haben wir die von Bayoumi et al (2) beschriebene Methode übernommen. Die Aktivität der Erythrocyten-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und der entsprechende Aktivierungstest wurden mit Hilfe einer nach Reinken et al (21) modifizierten Methode bestimmt. Als Kontroll-kollektiv dienten 26 gesunde und normal ernährte Personen im Alter zwischen 23 und 74 Jahren. Bei den nachfolgend untersuchten Patienten mit neurologischen Symptomen wurde ein mässiger Mangel oberhalb des mittleren Aktivierungskoeffizienten + 2 s und ein hoher Mangel oberhalb des mittleren Aktivierungskoeffizienten + 3 s angenommen. Unter Berücksichtigung der Angaben in der Literatur wurde ein geringes,

mässiges und hohes Mangelrisiko unterschieden (2,7, 11. 12, 21, 22, 25). Bereits bei einem mässigen Mangelrisiko haben wir eine Vitamin-B-Substitution durchgeführt. Unsere oberen Grenzwerte der Aktivierungskoeffizienten, bei denen wir einen Vitaminmangel angenommen haben, lagen etwas unterhalb der von Bayoumi et al (2) angegebenen Werte. Aus neurologischer Sicht sollten allerdings diese Werte nicht zu hoch angesetzt werden, um reversible Schäden am Nervensystem zu verhindern. In allen Fällen, bei denen wir eine Vitamin-B-Substitution durchgeführt haben, wurde durch eine Kontrolluntersuchung eine Normalisierung sowohl der vitaminabhängigen Enzymaktivitäten als auch des Aktivierungskoeffizienten nachgewiesen.

Wie bereits frühere Untersuchungen zeigten, sind Patienten mit chronischem Alkoholabusus im Hinblick auf einen Vitamin-B-Mangel am stärksten gefährdet. Der Vitamin-B-Mangel kommt bei diesen Patienten durch fehlende Zufuhr mit der Nahrung zustande und ist möglicherweise kombiniert mit einer Malabsorption und einer reduzierten Verwertung von Mineralstoffen und Proteinen bei gestörter Leberfunktion. Von 43 Patienten mit chronischem Alkoholabusus hatten 16 einen mässigen und 16 einen hohen Mangel an Thiamin, 10 einen mässigen und 12 einen hohen Mangel an Riboflavin, während nur ein Patient einen mässigen und ein anderer einen hohen Mangel an Pyridoxin aufwiesen. Ähnliche Befunde wurden auch von anderen Autoren erhoben (2, 11, 12). Auffällig war auch bei unseren Befunden das seltene Vorkommen eines Pyridoxinmangels bei chronischen Alkoholikern. Möglicherweise wird die enzymatische Bestimmung des Vitamins B 6

(Pyridoxin) mit dem GOT-Aktivierungstest durch Alkohol direkt oder durch einen anderen Stoffwechselprozess beeinflusst, so dass diese Bestimmungsmethode zur Beurteilung des Pyridoxinstatus bei chronischen Alkoholikern wenig geeignet erscheint (12).
Bei unseren 43 alkoholkranken Patienten lag zwar ein B-1- und/oder B-2- und/oder B-6-Mangel vor, gleichzeitig musste aber als Ursache der im Vergleich zum Kontrollkollektiv erniedrigten Enzymaktivitäten nach Vitaminzugabe in vitro ein Apoenzymmangel z.B. bei katabolischer Stoffwechselstörung im Rahmen einer verminderten Leberfunktion angenommen werden. Möglicherweise führt ein schwerer Mangel an Vitamin B 1, B 2 oder B 6 zu einem gleichzeitigen Mangel des spezifischen Apoenzyms, so dass bei Zugabe des Vitamins in vitro kein Aktivierungseffekt erzielt werden kann (27). Erst bei entsprechender Substitutionstherapie kann sich dann das Coenzym-Apoenzymsystem wieder normalisieren.
Bei vielen Alkoholkranken findet sich demnach ein B-Vitamin-Mangel (1, 2, 11, 12, 22, 23, 25, 27). Gleichzeitig kann aber auch ein Proteinmangel zur Erniedrigung wichtiger Enzymaktivitäten des Kohlenhydrat- und Aminosäurestoffwechsels führen. Sicherlich spielen beide Faktoren bei der Entstehung neurologischer Ausfallserscheinungen eine Rolle.

Von 43 alkoholkranken Patienten mit einem Mangel an Vitamin B 1 und/oder B 2 und/oder B 6 hatten 32 /74 %) sowohl Kleinhirn- und/oder Hirnstammsymptome als auch die Zeichen einer Polyneuropathie. Kleinhirn- und/oder Hirnstammsymptome waren nachweisbar als beinbetonte Ataxie, Optokinetikminderung, gestörte Pendelblickfolge oder Spontan- oder Blickrichtungsnystagmus. Eine Polyneuropathie wurde diagnostiziert bei abgeschwächten oder fehlenden Achillessehnenreflexen und einer gestörten Tiefensensibilität.

Oberflächensensibilitätsstörungen waren seltener. Nur in zwei Fällen fanden sich schwere distal- und bein-betonte Muskelatrophien und Paresen.

In der Gruppe von 26 Alkoholkranken ohne einen Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangel zeigte sich eine signifikant verschiedene Verteilung (Chi-Quadrat-Test) der bei ihnen vorkommenden Symptome. Am häufigsten waren in dieser Gruppe Polyneuropathien (58 %). Nur 5 Patienten zeigten sowohl cerebelläre Symptome als auch die Zeichen einer Polyneuropathie. Hirnstamm- und/oder Kleinhirnsymptome kamen in der Gruppe von Alkoholikern ohne einen Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangel viel seltener vor (19 %) als in der Gruppe mit einem Mangel (81 %). Die Zeichen einer Polyneuropathie kamen in etwa gleicher Häufigkeit bei Alkoholikern mit und ohne Mangel an B-Vitaminen vor.

Daraus folgt, dass es insbesondere die Kleinhirn- und/oder Hirnstammsymptome sind, auf die man zu achten hat, um bei einem chronischen Alkoholkranken frühzeitig einen Mangel an Vitamin B 1, B 2 oder B 6 zu erkennen. Diese Symptome haben für den weiteren Verlauf und die Prognose der Alkoholkrankheit eine grosse Bedeutung. Sie können auf eine beginnende Wernickeencephalopathie, auf eine Hirn- und/oder Kleinhirnatrophie hinweisen.

Die Wernickeencephalopathie ist viel häufiger als im allgemeinen angenommen wird. Bei einer kürzlich durchgeführten australischen Untersuchung zeigte sich, dass von 51 morphologisch gesicherten Fällen mit Wernickeencephalopathie nur 7 klinisch diagnostiziert wurden (9). Viele dieser Patienten starben plötzlich und unerwartet, offensichtlich als Folge der hämorrhagischen Hirnstammläsionen.

Einig sind sich die meisten Autoren darin, dass als Ursache der Wernicke-encephalopathie multiple Vitaminmangelzustände, vor allem ein Thiaminmangel in Frage kommen (1, 4, 8, 10, 11, 12, 16, 19, 26). Durch eine rechtzeitige Erkennung und Behandlung mit B-Vitaminen kann der Entstehung dieses prognostisch so ungünstigen Leidens vorgebeugt werden.

Die Ätiologie der Polyneuropathie bei chronischem Alkoholabusus ist umstritten (15). Neuere Tierversuche bei mit Alkohol gefütterten Ratten zeigten frühzeitig eine leichte Form einer distalen und axonalen Polyneuropathie (3). Dabei war die gleichzeitig bestimmte Erythrocyten-Transketolase-Aktivität normal als Hinweis dafür, dass bei den Ratten kein Thiaminmangel vorlag. Die axonale Degeneration peripherer Nerven ist nach dieser Untersuchung und unter Berücksichtigung unserer Befunde eher auf einen direkten toxischen Effekt des Alkohols zurückzuführen, als auf einen Thiaminmangel.

Zusammenfassung:

Bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus wurden die Aktivitäten der Erythrocytenenzyme-Transketolase-Glutathionreductase und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase vor und nach Aktivierung mit ihrem entsprechenden Coenzymkomponenten Thiamin, Riboflavin oder Pyridoxin zum Nachweis eines Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangels gemessen.

Zwischen Vitamin-B-1- und Vitamin-B-2-Mangelzuständen und Kleinhirn- und/oder Hirnstammsymptomen fand sich bei Alkoholikern eine enge Beziehung. Die häufigsten Zeichen waren in diesem Zusammenhang Gangataxie und oculomotorische Symptome wie Spontan- oder Blickrichtungsnystagmus, gestörte Blickfolge, verminderter optokinetischer Nystagmus, gestörte Fixations-Suppression des vestibulären Nystagmus. Bei Alkoholkranken ohne einen Vitamin-B-1-, B-2- oder B-6-Mangel kamen diese Symptome selten vor. Bei ihrem Auftreten müssen B-Vitamine gegeben werden, um der Manifestation einer Wernickeencephalopathie, einer Hirn- oder Kleinhirnatrophie vorzubeugen.

Eine Polyneuropathie kam in etwa gleicher Häufigkeit bei Alkoholikern mit und ohne Mangel an B-Vitaminen vor. Die axonale Degeneration peripherer Nerven bei chronischem Alkoholabusus ist eher auf einen direkten toxischen Effekt des Alkohols zurückzuführen als auf einen Thiaminmangel.

References:

1. Bammer, H.G.: Die B-Vitamine aus neurologischer Sicht. Z.Neurol. 202, 165 - 176 (1972)

2. Bayoumi, R.A., Rosalki, S.B.: Evaluation of methods of coenzyme activation of erythrocyte enzymes for detection of deficiency of vitamins B 1, B 2 and B 6. Clin.Chem.22, 327 - 335 (1976

3. Bosch, E.P., Pelham, R.W., Rasool, C.G., Chatterjee, A., Lash, R.W., Brown, L., Munsat, T.L., Bradley, W.G.: Animal models of alcoholic neuropathy: morphologic, electro-physiologic and biochemical findings. Muscel & Nerve 2, 133 - 144 (1979)

4. Dakshinamurti, K.: B vitamins and nervous system function. In: Wurtman, R.J., Wurtman, J.J.(ed.), Nutrition and the brain, Vol. 1, p. 251. New York: Raven Press 1977

5. Dastur, D.K., Santhadevi, N., Quadros, E.V., Gagrat, B.M., Wadia, N.H., Desai, M.M., Singhal, B.S., Bharucha, E.P.: Interrelationships between the B-vitamins in B 12- deficiency neuromyelopathy. A possible malabsorption-malnutrition syndrome. Am.J.Clin.Nutr. 28, 1255 - 1270 (1975)

6. Dreyfus, P.M.: Blood transketolase levels in tobacco-alcohol amblyopia. Arch.Ophthal. 74, 617 - 620 (1965)

7. Glatzle, D., Körner, W.F., Christeller, S., Wiss, O.: Method for the detection of am biochemical riboflavin deficiency. Stimulation of $NADPH_2$- dependent glutathione reductase from human erythrocytes by FAD in vitro. Investigations on the vitamin B 2 status in healthy people an geriatric patients. Internat.J.Vit.Res.40, 166 - 183 (1970)

8. Groen, R.H., Hoff, H.C.W.: Wernicke's disease. A catamnestic study of 50 patients. Eur.Neurol. 15, 109 - 115 (1977)

9. Harper, C.: Wernicke's encephalopathy: a more common disease than realised. A neuropathological study of 51 cases. J.Neurol.Neurosurg. Psychiat.42, 226 - 231 (1979)

10. Hell, D., Six, P.: Zur Klinik des Wernicke-Korsakow-Syndroms. Schweiz.Rundschau Med. (Praxis) 65, 707 - 713 (1976)

11. Hell, D., Six, Pl, Salkeld, R.: Vitamin-B-1-Mangel bei chronischen Äthylikern und sein klinisches Korrelat. Schweiz.med.Wschr.106, 1466 - 1470 (1976)

12. Hell, D., Six, P.: Thiamin-, Riboflavin- und Pyridoxin-Versorgung bei chronischem Alkoholismus. Dtsch.med.Wschr.102, 962 - 966 (1977)

13. Kark, R.A.P., Rodriguez-Budelli, M.: Pyruvate dehydrogenase deficiency in spinocerebellar degenerations. Neurology 29, 126 - 131 (1979)

14. Kishi, H., Kishi, T., Williams, R.H., Folkers, K.: Human deficiencies of vitamin B 6. I. Studies on parameters of the assay of the glutamic oxalacetic transaminase by the CAS principle. Res.Comm.Chem.Path. Pharm.12, 557 - 569 (1975)

15. Kommerell, G., Castrillón-Oberndorfer, W.L.: Tabak-Amblyopie. Beitrag zur Pathogenese und Therapie. Klin.Monatsbl.Augenheilk. 153, 551 - 562 (1968)

16. Langohr, H.D., Schumm, F., Luithle, H.J., Mayer, K., Rentschler, R.: Vergleichende biochemische und elektrophysiologische Untersuchungen in der Skelettmuskulatur bei Alkohlismus. Arch.Psychiat.Nervenkr. 223, 249 - 263 (1977)

17. Lindemayr, W., Partsch, H.: Hereditäre sensorische Neuropathie mit umschriebenem Riesenwuchs einer unteren Extremität bei Malabsorption und Vitamin-B-Mangel. Z.Hautkr.51 (11), 437 - 443 (1976)

18. Lipton, M.A., Mailman, R.B., Nemeroff, Ch.B.: Vitamins, megavitamin therapy and the nervous system. In: Wurtman, R.J., Wurtman, J.J.(ed.), Nutrition and the brain, Vol.3,p.183, New York: Raven Press 1979

19. Löhr, G.W., Waller, H.D.: Glucose-6.phosphat-Dehydrogenase. In: Bergmeyer, H.U.(ed.), Methoden der enzymatischen Analyse, Bd.I, p. 599, Weinheim/Bergstr.: Verlag Chemie 1970

20. Neundörfer, B., Gössinger, S.: Klinische Diagnose und Verlauf der Wernicke-Encephalopathie. Nervenarzt 48, 500- 504 (1977)

21. Plaitakis, A., Nicklas, W.J., Berl, S.: Thiamine deficiency: Selective impairment of the cerebellar serotonergic system. Neurology 28, 691 - 698 (1978)

22. Reinken, L., Dapunt, O., Kammerlander, H.: Vitamin-B-6-Verarmung bei Einnahme oraler Contraceptiva. Internat.Z.Vit.Ern.Forsch. 43, 20 - 27 (1973)

23. Sauberlich, H.E., Canham, J.E., Baker, E.M., Raica, N., Herman, Y.F.: Biochemical assessment of the nutritional status of vitamin B 6 in the human. Am.J.Clin.Nutr. 25, 629 - 642 (1972)

24. Schiffter, R., Reuter, W1, Borner, K.: Ist Vitamin B 1 ein Heilmittel gegen Neuropathien? Dtsch.Ärztebl. 46, 3044 - 3046 (1979)

25. Seltzer, J.L., McDouglas, D.B.: Temporal changes of regional cocarboxylase levels in thiamine-depleted mouse brain. Am.J.Physiol.227, 714 - 718 (1974)

26. Smeets, E.H.J., Muller, H.: A NADH-dependent transketolase assay in erythrocyte hemolysates. Clin.Chim.Acta 33, 379 - 386 (1971)

27. Victor, M., Adams, R.D., Collins, G.H.: The Wernicke-Korsakoff syndrome. Philadelphia: F.A. Davis Comp. 1971

28. Wood, B., Breen, K.J., Penington, D.G.: Thiamine status in alcoholism. Aust.N.Z.J.Med. 7, 475 - 484 (1977)

Mein außerordentlicher, herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Langohr für die freundliche Überlassung des Themas, sowie die große und stete Hilfe bei der Erstellung der Arbeit.

Durch die viele Zeit und Geduld,die er dabei aufbrachte, gestaltete sich das Arbeiten interessant und lehrreich.

Herzlich danken möchte ich auch Frl. Kessler und Frl. Lutz für die großzügige Hilfe bei den labortechnischen Arbeiten, sowie Frl. Preier für die tadellose Erledigung der Schreibarbeiten.

Lebenslauf

Ich, Heinz Hohner, wurde am 04.09.1952 als drittes Kind der Eheleute Friedrich und Elisabeth Hohner, letztere geb. Ott, in Krumbach (Schwaben) geboren und gehöre dem röm. kath. Glauben an. Mein Vater war als Beamter Direktor der Flurbereinigungsdirektion Krumbach.

Nach Besuch der Volksschule Krumbach trat ich 1962 in das dortige Math.- Naturwissenschaftliche Gymnasium über, das ich 1971 mit der Reifeprüfung abschloß.

In der Zeit vom 01.07.71 bis 30.06.73 diente ich als Soldat auf Zeit in der deutschen Bundeswehr; mit Wirkung vom 1. April 1973 wurde ich zum Leutnant befördert.

Mit Zulassungsbescheid der Zentralstelle für die Vergabe von Studienplätzen Dortmund studierte ich im Wintersemester 1973/74 an der Technischen Hochschule Aachen Medizin und ab 19.03.74 an der Universität Tübingen Zahnmedizin. Das zehnsemestrige Studium schloß ich am 20. Juni 79 mit der zahnärztlichen Prüfung vor dem Prüfungsausschuß in Tübingen ab. Die Bestallung als Zahnarzt durch das Land Baden-Württemberg, Regierungspräsidium Stuttgart, wurde mir am 22.06.79 erteilt.

Ich bin seit 07.07.79 mit zeitweiligen Unterbrechungen zur Erlangung der Dissertation an der Universität Tübingen als Ausbildungsassistent tätig.

Ich beabsichtige, mich ab 01.10.1981 in Thannhausen niederzulassen.